

DIGOXIN - CLEARANCE
BEI ACETAZOLAMID - INDUZierter DIURESE
UND ANTIDIURESE

WOLFGANG FÖRSTER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554624_0086

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK INNENSTADT
DER
LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn

DIGOXIN - CLEARANCE
BEI
ACETAZOLAMID - INDUZIERTER DIURESE
UND
ANTIDIURESE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wolfgang Förster

aus
Coburg

1986

Mit Genehmigung des Fachbereichs der Medizin der Universität München

Berichterstatter: Priv.Doiz.Dr.med. W. Meister

Mitberichterstatter: Prof.Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.5.1986

Für Traudl und Marius

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINFÜHRUNG

1.1 Zur Anwendung von Digitalisglykosiden	4
1.2 Theoretische Überlegungen zum Versuchsmodell	6
1.3 Zur Physiologie des Stoffaustausches im proximalen Tubulus	7
1.4 Wirkungsmechanismus und Wirkungslokalisation von Acetazolamid	9

2 METHODE

2.1 Versuchspersonen	11
2.2 Versuchsaufbau	13
2.2.1 Aufsättigung mit Digoxin	13
2.2.2 Durstphase	14
2.2.3 Zwischenphase	14
2.2.4 Diuresephase	15
2.3 Messungen	16
2.4 Berechnungen	17
2.5 Statistik	18

3 ERGEBNISSE

3.1 Digitalisauf sättigung	19
3.2 Versuch	19
3.2.1 Symptomatik bei Acetazolamidgabe	19
3.2.2 Messdaten und Berechnungen	21
3.2.2.1 Urinfluß	21
3.2.2.2 Kreatininclearance	22
3.2.2.3 Digoxinclearance	23
3.2.2.4 Quotient aus Digoxin- und Kreatininclearance	24
3.2.2.5 Harnstoffclearance	25
3.2.2.6 Natriumclearance	26
3.2.2.7 Kaliumclearance	27
3.2.2.8 Urin pH-Wert	28
3.3 Abbildungen des zeitlichen Verlaufs der gemessenen Substanzen und Veränderung gegenüber der Kontrollperiode	29

4 DISKUSSION	
4.1 Zur Ausscheidungskinetik der untersuchten Stoffe	35
4.1.1 Kreatinin	35
4.1.2 Harnstoff	36
4.1.3 Digoxin	37
4.1.3.1 nichtrenale Pharmakokinetik	37
4.1.3.2 renale Pharmakokinetik	38
4.1.3.2.1 Modellversuche an Tieren	38
4.1.3.2.2 Untersuchungen am Menschen	42
4.1.3.2.2.1 Clearance Vergleiche	42
4.1.3.2.2.2 Abhängigkeit vom Urinfluß	46
4.1.3.2.2.3 Abhängigkeit vom renalen Blutfluß	48
4.1.3.2.2.4 Plasmaspiegel als unabhängige Variable	48
4.2 Eigene Ergebnisse	50
4.2.1 Das Versuchsmodell der acetazolamid - induzierten Diurese	50
4.2.2 Quotient von Digoxin- zu Kreatininclearance	51
4.2.2.1 Berücksichtigung der Eiweißbindung	51
4.2.2.1.1 Resorptionshypothese	52
4.2.2.1.2 Sekretionshypothese	53
4.2.3 Schlußfolgerung	54
5 ZUSAMMENFASSUNG	55
Literaturverzeichnis	59
Anhang	70

1 EINFÜHRUNG

1.1 Zur Anwendung von Digitalisglykosiden

Die Substanzgruppe der Digitalisglykoside erfährt ihre besondere Anwendung überwiegend bei der Behandlung der Herzinsuffizienz. Darüber hinaus sind die Präparate auch bei bestimmten Formen von Herzrhythmusstörungen eingesetzt.

Bereits 1500 v. Chr. findet im Papyrus Ebers die Herzwirkung von *Urginea (Scilla) maritima*, der Meerzwiebel, Erwähnung. Herzglykoside werden in verschiedenen Pflanzen gefunden, wie z. B. *Digitalis purpurea* und *Digitalis lanata*, *Strophantus Kombe* sowie *Strophantus gratus*. Insgesamt sind einige hundert herzwirksame Glykoside bekannt.

Wenn auch heute andere Behandlungsmöglichkeiten für die Herzinsuffizienz bestehen, wie z. B. Diuretika und Vasodilatoren, nimmt die Therapie mit Herzglykosiden noch eine hervorragende Stellung ein. In der Bundesrepublik nehmen fast vier Millionen Menschen Herzglykoside ein (32). Dies ist die mit Abstand größte Zahl von Patienten, die mit einer einheitlichen Therapeutikaklasse behandelt werden. Dies drückt sich einprägsam auch in der Verschreibungshäufigkeit aus. Obwohl, einschließlich der Kombinationspräparate die Zahl, der sich auf dem bundesdeutschen Markt befindlichen Herzglykosid - Spezialitäten auf etwa 300 beziffert (43) rangieren

zwei Derivate des Digoxins (Novodigal, Lanitop) auf den ersten Rangplätzen der am häufigsten verordneten Medikamente (1).

Ist schon diese Tatsache an sich sehr bemerkenswert, so bekommt sie noch einen besonderen Aspekt dadurch, daß Digitalisglykoside neben Zytostatika und Antibiotika zu der Stoffgruppe mit den häufigsten klinischen Nebenwirkungen gehört (48). Wichtigste Ursache ist hier die geringe therapeutische Breite. So beträgt die therapeutische Dosis bereits 50 - 60 % der toxischen Dosis.

Der maßgebliche Plasmaspiegel unterliegt großen interindividuellen enteralen Resorptions- und Ausscheidungsschwankungen. Die Ausscheidung der Digoxinpräparate erfolgt zum überwiegenden Teil über die renale Elimination. Ein genaues Verständnis der renalen Ausscheidungsmechanismen der Herzglykoside ist daher von großer klinischer Bedeutung und Gegenstand vieler Untersuchungen. Einen Beitrag zur Klärung der renalen Mechanismen der Digoxinclearance will diese Arbeit leisten.

1.2 Theoretische Überlegungen zum Versuchsmodell

Ein Stoff der über die Nieren ausgeschieden wird unterliegt im wesentlichen drei Mechanismen: der glomerulären Filtration, der tubulären Sekretion und der tubulären Rückresorption.

Mit der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob Digoxin einer tubulären Rückresorption im proximalen Tubuluskonvolut unterliegt. Eine Rückresorption in diesem Tubulusbereich ließe sich nachweisen, wenn durch Änderungen des Funktionszustandes dieses Nierenabschnitts, eine Änderung der Digoxinausscheidung bewirkt wird.

Für eine pharmakologische Modifikation der Diurese im Bereich des proximalen Tubulus kommen zwei Stoffgruppen zur Auswahl: zum einen osmotische Diuretika wie Sorbit oder Mannit, oder Carboanhydrasehemmer. Diese führen über die Hemmung der H^+ Ausscheidung ins Tubuluslumen und somit über eine vermehrte Natriumausscheidung, zu vermehrter Diurese.

1.3 Zur Physiologie des Stoffaustausches im proximalen Tubulus

Bis zu 80% des glomerulär filtrierte Wassers werden bereits im proximalen Tubulus rückresorbiert. Die Resorption erfolgt in diesem Tubulusabschnitt, im Gegensatz zum distalen Tubulus und zu den Sammelrohren isosmotisch. Damit ist angezeigt, daß sie unabhängig vom Diuresezustand stattfindet. Der Mechanismus der isosmotischen Resorption ist durch zwei Stofftransportwege gekennzeichnet: Einen aktiven Transportmechanismus für Na^+ , hauptsächlich zusammen mit Bikarbonat durch die Membranen der interzellulären Spalträume und den basalen Einbuchtungen, dem sog. Labyrinth. Durch den Salztransport wird die extrazelluläre Flüssigkeit hypoton und führt so zu einem Wassereinstrom (lokale Osmose). Dem aktiv und passiv resorbierten Natrium folgt Wasser. Dieses durch die Schlußleisten des Tubulusepithels strömende Wasser reißt gelöste Teilchen der Tubulusflüssigkeit wie Natrium, Chlorid aber auch Harnstoff mit. Dieser Mechanismus wird auch als "solvent drag" bezeichnet.

Ebenso wie Harnstoff durch den solvent drag passiv rückresorbiert wird ist dies auch für Digoxin, als ultrafiltriertes Substrat denkbar. M.L. Kauker fand an Ratten, durch Mikropunktionstechnik an den einzelnen Tubulusabschnitten, daß es im Bereich des proximalen Tubulus eine Digoxin-Rückresorption gibt (28). Ein Anteil von 40% des in die glomerulusnahen Abschnitte des proximalen Tubulus injizier-

ten Digoxins verließ das Tubuluslumen, während am Ende des proximalen Tubulus injiziertes Digoxin, vollständig im Endharn erschien (44).

Wenn es also am proximalen Tubulus eine passive Rückresorption gibt, könnte sich unter Diurese mit Acetazolamid eine Zunahme der Digoxinclearance zeigen. Umgekehrt sollte dann unter Antidiurese die Digoxinclearance abnehmen, da die erzielte maximale Wasserrückresorption passive Resorptionsvorgänge begünstigt. Dem Versuch wurde daher zur Verdeutlichung des untersuchten Digoxin-Clearance-Effektes eine Durstphase vorgeschaltet.

Als Kontrollmodell für das tubuläre Verhalten einer typisch passiv resorbierten Substanz diente in diesem Versuch Harnstoff. Bei Verminderung des solvent drag und Steigerung des Urinflusses bei gesteigerter Diurese müßte es zu einem Anstieg der Harnstoffclearance kommen.

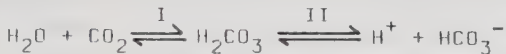
Unter der Voraussetzung der körperlichen Gesundheit der Probanden und normalen Serumspiegeln, kann die Kreatininclearance als Meßgröße für eine ausschließlich glomerulär filtrierte, weder sezernierte noch rückresorbierte Substanz gelten. Unter dieser Bedingung kann die Kreatininclearance als Maß für die glomeruläre Filtration gelten.

Aus diesem Grund wurde die für die Kreatininclearance normalisierte Digoxinclearance genutzt, um den filtrierten

Anteil der Digitalisausscheidung zu berücksichtigen.

1.4 Wirkungsmechanismus und Wirkungslokalisation von Acetazolamid

In den frühen 30er Jahren demonstrierte Roughton (24) in Erythrozyten das Vorhandensein eines Enzymes Carbon-Anhydrase, das die Reaktion I der folgenden Reaktionskette katalysiert.



Später wurde das Enzym auch an vielen anderen Stellen im Organismus gefunden, neben der Mucosa der Magenwand auch in Pankreas, Auge, zentralem Nervensystem und der Nierenrinde.

Aufgrund der Katalysierung obiger Reaktionskette werden am proximalen Nierentubulus die frei werdenden H^+ Ionen in das Tubuluslumen sezerniert, während Bicarbonat die Zelle auf der Basal- (Blut-) Seite verläßt. Die H^+ Ionensekretion in das Lumen des Nierentubulus hat zwei Hauptfunktionen:

1. Die Säureausscheidung, wobei im Austausch vor allem Na^+ Ionen resorbiert werden können;
2. Die Resorption des filtrierte Bicarbonats.

Seine klinische Bedeutung hat Acetazolamid heute praktisch ausschließlich in der Ophthalmologie. Dabei findet es seinen

Einsatz vorwiegend in der Behandlung des Glaukomanfalls sowie der Therapie traumatisch bedingter Augeninnendrucksyndrome.

Die pharmakologische Hauptwirkung von Acetazolamid ist die Hemmung des Enzyms Carboanhydrase. In stoffwechselaktiven Geweben ist das Enzym in großen Mengen vorhanden, so z.B. in den Basalzellen des Nierentubulus. Mehr als 99% der Enzymaktivität müssen gehemmt werden, bevor es zu physiologisch wirksamen Effekten kommt. Bei Dosen von 6mg/Kg Körpergewicht wird dieser Zustand regelmäßig erreicht.

Durch die Hemmung der enzyminduzierten Dehydrierung, wird die Ausscheidung von H^+ Ionen in das Tubuluslumen verhindert. Somit kann das mit H^+ im Austausch stehende Na^+ nicht resorbiert werden. Gleichzeitig wird die Rückresorption von CO_2 und damit Bicarbonat gehemmt. Die Folge ist eine verminderte Wasserrückresorption und damit eine Verminderung des solvent drag, mit dem Effekt der Erhöhung des tubulären Urinflusses mit Hemmung der passiven Rückresorption gelöster Stoffe wie Harnstoff und Digoxin. Die Wirkung von Acetazolamid ist somit am Anstieg des Urinflusses und an der Zunahme des Urin-pH zu kontrollieren.

2.METHODE

2.1 Versuchspersonen

Nach ausführlicher Aufklärung über Zweck und Ziel des Versuchs sowie Wirkung und mögliche Nebenwirkung der verwendeten Pharmaka, nahmen sechs Probanden an der Studie teil.

Voraussetzung für den Versuch war, daß die Probanden klinisch gesund waren, d.h. vor allem hinsichtlich der Herz-Kreislaufsituation, des Stoffwechsels sowie der Nierenfunktion Normalbefunde boten. Keiner der Probanden stand unter Dauermedikation oder gab für den Zeitraum von sechs Wochen vor dem Versuch Medikamenteneinnahme an.

Jeder Proband wurde vor Beginn des Versuchs einer körperlichen Untersuchung unterzogen. Zur Prüfung der wichtigsten Herz-Kreislauf- und Stoffwechselfparameter wurden zusätzlich erhoben: EKG, Röntgen-Thorax, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Natrium, Kalium, Glucose, GOT, GPT, APH, BKS und Urinstatus. Die erhobenen Daten sind in der Tabelle 2.1 dargestellt.

Parameter		W.M.	F.N.	W.F.	C.G.	M.S.	C.S.
GOT	(U/l)	12	7	10	19	9	10
GPT	(U/l)	14	6	14	22	7	12
HN	(mg%)	18	19	13	13	12	14
Krea	(mg%)	1,0	0,9	0,9	1,2	1,0	1,2
Na	(mval/l)	147	147	142	146	142	143
K	(mval/l)	4,4	4,4	3,9	4,2	4,4	4,5
Glucose	(mg%)	83	86	87	88	78	72
BKS	(mm)	-	1/4	1/3	2/12	1/4	1/3
Blutbild		o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.
Urinstatus		o.B.	o.B.	*	o.B.	o.B.	o.B.
EKG		o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	*
Röntgen Th.		o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.

=====

Tabelle 2.1 Ergebnisse der Voruntersuchung aller Probanden

Anmerkungen:

Der mit - gekennzeichnete Wert ging im Routinelabor verloren.

* Der Proband W.F. zeigte bei der Voruntersuchung eine symptomlose Leukozyturie sowie leichte Erythrozyturie. Bei Kontrolle wenige Tage vor dem Versuch hatte sich wieder ein

Normalbefund eingestellt.* Das EKG des Probanden C.S. zeigte auffällige terminale QRS-Vektoren (Knotungen in II, III, aVR, aVF, V6), jedoch insgesamt keinen sicher pathologischen Befund.

2.2 Versuchsaufbau

2.2.1 Aufsättigung mit Digoxin

Wegen der besseren enteralen Resorption wurde die Aufsättigung mit β -Acetyldigoxin durchgeführt. Dieser Stoff wird während der enteralen Resorption völlig desacetyliert und unterscheidet sich somit in seinen pharmakokinetischen Eigenschaften nach der Resorption, nicht von denen des reinen Digoxins (40). Zur Verwendung kam eine einheitliche Charge des Präparates Novodigal der Firma Beiersdorf.

Vorversuche mit gesunden Probanden haben gezeigt, daß innerhalb eines Zeitraumes von einer Woche, eine Dosierung von zweimal einer Tablette 0,2 mg Novodigal pro Tag, sicher zu einem mittleren Plasmaspiegel von 1 -1,5 nmol/l führt, ohne deutliche Nebenwirkungen zu zeigen. Diese Dosierung wurde für alle Versuchspersonen gewählt.

Die Dauer der Digitaliseinnahme betrug 7 1/2 Tage. Am 8. Tag, dem Vortag des eigentlichen Versuchs, wurde nur noch die Morgendosis verabreicht. Damit sollte sichergestellt werden, daß zu Beginn der Serumspiegelmessungen am Abend,

die Verteilungsphase der letzten Digoxindosis abgeschlossen war. Der Abfall der Serumdigoxinkonzentration konnte dann mit einem einfach-exponentiellen Modell näherungsweise abgeschätzt werden.

2.2.2 Durstphase

Um 12 Uhr des gleichen Tages beginnt die Durstphase. Von diesem Zeitpunkt bis 12 Uhr des folgenden Tages war keine Flüssigkeitsaufnahme gestattet. Nach Entleeren der Harnblase um 18.00 Uhr wurde der Urin bis zum nächsten Mittag in drei zeitlich etwa gleichen Perioden gesammelt (U1 - U3) und die Sammelzeiten notiert. Die Probanden befanden sich während der Durstphase nicht in der Klinik, wurden jedoch darauf hingewiesen, körperliche Bewegung auf ein Mindestmaß zu beschränken. Die Blutentnahmen aus einer Cubitalvene wurden am Vorabend des Versuchs, sowie am Versuchstag morgens, mittags und abends durchgeführt (S1 - S4).

2.2.3 Zwischenphase

Nach Abschluß der letzten Durst-Sammelperiode (U3) und Blutentnahme um 12 Uhr des Versuchstages, wurde bis 14 Uhr eine Umstellungspause bis zum Beginn des diuretischen Versuchsteils eingehalten. In dieser Zeit war orale Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme gestattet. Die zugeführte Flüssigkeitsmenge wurde aufgezeichnet.

Die Flüssigkeitszufuhr in dieser Phase wurde aus zwei Gründen vorgenommen. Einmal erscheint es auch beim Gesunden nicht unbedenklich aus einer vorhergehenden Durstphase mit anti-diuretischem Zustand eine Diurese zu erzwingen, zum anderen ist bekannt, daß die Wirksamkeit der Diurese vom Hydrationszustand abhängig ist (17).

2.2.4 Diuresephase

Um 14 Uhr wurde nach Anlegen eines Venenkathethers in eine Unterarmvene erneut Blut abgenommen (S3). Anschließend wurde eine dem Körpergewicht entsprechende Dosis Acetazolamid über fünf Minuten injiziert. Die Dosierung betrug 6 mg/Kg Körpergewicht; die injizierten Mengen lagen damit zwischen 290 und 500 mg des Präparates DIAMOX (Cyanamid-Novalis). Eine Ampulle enthält 500 mg Acetazolamid-Natrium. Um eine ausreichende, konstante Hydratation zu erreichen wurde während der gesamten Diuresephase eine 0,9% NaCl-Lösung infundiert. Die Dosierung wurde in Abhängigkeit vom Körpergewicht gewählt und betrug 5ml/Min und Kg Körpergewicht. Die Infusion stand unter Kontrolle eines volumetrischen Infusionsautomaten (Infusomat der Fa. Braun). Die Größenordnung des infundierten Volumens lag je nach Proband zwischen 250 und 400 ml/h. Zusätzlich konnte der Proband trinken. Die Trinkmenge lag im Mittel bei 200 ml/h und wurde aufgezeichnet.

2.3 Messungen

Bis zum Ende des Versuchs um 19 Uhr, wurde der Urin in stündlichen Intervallen gesammelt (U5-U9). Blutdruck und Puls wurden regelmäßig gemessen.

Nach Beendigung des Versuchs wurden die Volumina und das spezifische Gewicht der neun Urinfraktionen bestimmt. Von jeder Urinfraktion wurde eine Probe genommen und bis zur Bestimmung der klinisch-chemischen Parameter tiefgefroren. Die vier Blutproben wurden unmittelbar nach der Entnahme zentrifugiert und zur Bestimmung in das Kliniklabor gegeben. Im klinisch-chemischen Labor wurden von jeder Urin- und Serumprobe die folgenden Parameter bestimmt:

Kreatinin, Harnstoff, Digoxin,
Natrium, Kalium.

Für die Bestimmung der Digoxinspiegel wurde ein Radioimmunoassay der Firma BIOSIGMA verwendet, das benötigte Antiserum wurde im Kliniklabor selbst hergestellt.

Für die normale Klinikanwendung liegt der Meßbereich für diesen RIA-Test zwischen 0,64 nmol/l und 10,24 nmol/l, die untere Empfindlichkeitsgrenze kann bei Bedarf durch weitere Verdünnung bis auf 0,1 nmol/l gesenkt werden.

Nach Angaben des Herstellers liegt die Meßgenauigkeit des Tests innerhalb einer Serie bei 4% und die Abweichungen

zwischen verschiedenen Meßreihen unter 5,4%.

Der Test zeigt eine hohe Spezifität für Digoxin. Kreuzreaktionen wurden mit Digitoxin ($<0,1\%$) und einigen Cortikoiden ($<0,1\%$) festgestellt. Quantitativ sind diese Störmöglichkeiten jedoch vernachlässigbar und wegen des völligen Fehlens dieser Pharmaka bei unseren Probanden für den vorliegenden Versuch bedeutungslos.

Die Digoxinkonzentrationen der Urinproben lagen meist weit über dem Meßbereich des Testverfahrens. Daher wurden die zu erwartenden Digoxinkonzentrationen zunächst rechnerisch abgeschätzt und die Proben entsprechend mit Pufferlösung verdünnt.

2.4 Berechnungen

Für die Clearance-Berechnungen von Kreatinin und Harnstoff wurde deren Serumkonzentration, als über die Versuchsdauer konstant angesehen und der Serumwert aus der Mittlung der vier Serumproben bestimmt.

Die Clearance-Berechnungen für Natrium und Kalium wurden mit den, dem jeweiligen Zeitabschnitt zugehörigen Serumwerten durchgeführt. Zum Zweck der Clearance-Berechnungen des Digoxins, wurden die Serumspiegel graphisch aus einer halb-logarithmischen Darstellung des zeitlichen Serumspiegelab-

falls geschätzt. Angenommen wurde für den Konzentrationsabfall eine Halbwertszeit von 32 Stunden. Diese ergibt sich, wenn man die Serumzeitverläufe aller sechs Probanden nach der Methode der kleinsten Abweichungsquadrate nach einem einfachexponentiellen Modell korreliert.

Die Clearance wurde nach folgender Formel bestimmt:

$$\text{Clearance} = \frac{\text{Urinkonz. (mg\%;nmol/l)} * \text{Urinvol. (ml)}}{\text{Plasmakonz. (mg\%;nmol/l)} * \text{Periodendauer (min)}}$$

2.5 Statistik

Beim vorliegenden Versuch stellt sich ein Zweistichprobenproblem, das keine Normalverteilung der Grundgesamtheit voraussetzt.

Als Test für die zweiseitige Signifikanz eines Unterschieds zwischen den zwei Versuchsphasen wurde der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen angewendet. Bei diesem Test werden die Beobachtungen der Größe nach angeordnet und durchnummeriert. Da paarige Beobachtungen vorliegen, werden die Differenzen dem Absolutbetrag nach angeordnet und die Summe der Ränge der negativen Differenzen als Prüfmaß verwendet. Im vorliegenden Fall mit sechs Probanden (N=6) müssen alle Differenzen das

selbe Vorzeichen besitzen, d.h. alle Veränderungen müssen in die selbe Richtung laufen, um auf dem 5%-Niveau signifikant zu sein.

3 ERGEBNISSE

3.1 Digitalisaufsättigung

Die über einen Zeitraum von 7 1/2 Tagen durchgeführte Aufdigitalisierung verlief bei allen Probanden ohne Komplikationen. Lediglich ein Proband klagte am sechsten Tag der Einnahme über einen Tinnitus aurium, der jedoch ohne weitere Maßnahmen am selben Tag abklang. Eine Dosisreduktion war bei einem Serumdigoxinspiegel von 1,3 nmol/l nicht notwendig. Ein weiterer Proband klagte am Vormittag des Versuchstages über leichte Kopfschmerzen, die therapielos abklangen. Der Serumdigoxinspiegel betrug 1,3 nmol/l, die Novodigaleinnahme wurde versuchsgemäß am Vortag beendet.

3.2 Versuch

3.2.1 Symptomatik bei Acetazolamidgabe

Die Injektion von Acetazolamid verursachte bei allen Probanden mehrere Nebenwirkungen.

Alle Probanden verspürten nach der Injektion deutliche Parästhesien, vor allem perioral und an den Akren. Darüber hinaus empfanden die Probanden W.M., W.F., C.G., einen metallischen Geschmack und Geschmacksmißempfindungen beim

Trinken kohlenensäurehaltiger Getränke. Der Proband W.M., entwickelte diffuse, nicht näher lokalisierbare Kopfschmerzen, die im Laufe des Versuchs abklangen.

Die Kreislaufparameter aller Probanden sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Proband	vor			nach		
	Acetazolamid			Acetazolamid		
	Puls	RR-Sys	RR-Dia	Puls	RR-Sys	RR-Dia
C.G.	72	125	80	70	105	75
W.M.	65	120	70	67	110	65
F.N.	68	100	60	68	115	65
M.S.	65	110	70	65	110	75
C.S.	68	130	70	64	120	70
W.F.	64	120	80	68	115	70
Mittel	67	117	71	67	112	70
SD	2,96	10,8	7,5	2,2	5,2	4,5

=====

Tabelle 3.1 : Puls und Blutdruck unmittelbar vor und nach Acetazolamidinjektion. Puls in Schlägen/min, Druckwerte in mmHg.

Im Mittel ist der Blutdruck von 117/71 mmHg auf 112/70 mmHg abgefallen. Hier überlagern sich vermutlich die drucksenkenden Effekte von medikamentös induzierter Diurese und Bett-

ruhe, die während des Versuchs einzuhalten war.

3.2.2 Messdaten und Berechnungen

3.2.2.1 Urinfluß V/t vor und nach Diurese

Proband	Durst		Acetazolamid		Differenz
	Urinfluß	SD	Urinfluß	SD	in %
	ml/min		ml/min		
W.M.	0,54	0,05	9,84	3,63	1722
F.N.	0,49	0,08	3,09	0,26	530
W.F.	0,60	0,11	5,07	1,05	745
C.G.	0,38	0,12	3,1	0,2	715
M.S.	0,63	0,13	12,65	0,18	1907
C.S.	0,67	0,14	5,21	0,7	677
Mittelwert	0,55	0,1	6,49	3,90	1049

=====

Tabelle 3.1 : Urinfluß der einzelnen Probanden bei Durst und Diurese. Die dargestellten Werte sind Mittelwerte und Standardabweichungen aus den Einzelwerten der Probanden für die jeweilige Sammelperiode.

Bei relativ großen interindividuellen Unterschieden stieg der Urinfluß im Mittel um das 10-fache an. Dieses Verhalten zeigt sich auch deutlich im zeitlichen Verlauf aus den

Mittelwerten aus den jeweiligen Sammelperioden aller Probanden (siehe Abb.3.1).

3.2.2.2.Kreatininclearance vor und nach Diurese

Proband	Durst		Acetazolamid		Differenz
	Kreatinin-Cl		Kreatinin-Cl		in
	ml/min	SD	ml/min	SD	%
W.M.	111,2	2,69	137,2	3,39	23
F.N.	116,5	14,62	124,6	9,71	7
W.F.	118,5	7,42	138,8	7,03	17
C.G.	115,0	18,38	129,3	3,77	12
M.S.	114,2	7,35	118,8	11,74	4
C.S.	151,1	14,50	163,3	7,45	8
Mittelwert	121	14,90	135,3	15,64	12

=====

Tabelle 3.2 : Veränderung der individuellen Kreatininclearance bei Durst und acetazolamid-induzierter Diurese.

Die Kreatininclearance steigt im Mittel um 12% an.Die Veränderung geht bei allen Probanden in dieselbe Richtung und ist daher auf dem 5%-Niveau signifikant.

Der zeitliche Verlauf dieser Änderung, aus den Mittelwerten der jeweiligen Sammelperioden aller Probanden, ist in Abbil-

dung 3.2 dargestellt.

3.2.2.3 Digoxinclearance vor und nach Diurese

Proband	Durst		Acetazolamid		Differenz
	Digoxin-Cl		Digoxin-Cl		in
	ml/min	SD	ml/min	SD	%
W.M.	166,7	3,73	188,7	6,61	+13
F.N.	143,5	0,71	136,0	6,81	- 5
W.F.	155,0	19,16	123,1	6,14	-20
C.G.	131,5	7,21	149,4	10,84	+13
M.S.	107,6	6,08	108,5	6,01	+ 1
C.S.	141,2	6,36	143,4	8,52	+ 1
Mittelwert	140,9	20,34	142	27,39	+0,5

=====

Tabelle 3.3 Veränderung der individuellen Digoxinclearance bei Durst und acetazolamid-induzierter Diurese.

Die Digoxinclearance ist etwa gleichgroß wie die Kreatininclearance. Sie ist im Mittel leicht angestiegen, der Anstieg war jedoch geringer als der der Kreatininclearance. Insgesamt zeigen sich große interindividuelle Unterschiede. Die Veränderung ist statistisch nicht signifikant.

Der zeitliche Verlauf der Digoxinclearance ist in Abbildung

3.3 dargestellt. Der deutliche Abfall vor Acetazolamidgabe ist am ehesten auf Umverteilungsvorgänge, durch Flüssigkeitsaufnahme in dieser Übergangsphase von der Antidiurese zur Diurese, zu erklären.

3.2.2.4 Auf Kreatinin normalisierte Digoxinclearance vor und nach Diurese

Proband	Durst		Acetazolamid		Differenz
	Cl-Dig/Cl-Krea		Cl-Dig/Cl-Krea		in
	ml/min	SD	ml/min	SD	%
W.M.	1,49	0,07	1,37	0,08	- 8
F.N.	1,23	0,16	1,09	0,05	-11
W.F.	1,31	0,24	0,88	0,09	-32
C.G.	1,16	0,25	1,16	0,11	0
M.S.	0,95	0,12	0,92	0,04	- 3
C.S.	0,97	0,14	0,88	0,07	- 9
Mittel	1,19	0,21	1,05	0,20	-11

=====

Tabelle 3.4 : Veränderung der individuellen auf Kreatinin normalisierten Digoxinclearance bei Durst und acetazolamidinduzierter Diurese.

Die auf Kreatinin normalisierte Digoxinclearance zeigt bei

allen Probanden, mit Ausnahme von C.G., einen Abfall in der Diuresephase. Dieser liegt im Mittel bei 10%. Auch bei Proband C.G. war eine geringfügige Abnahme von 0,007 meßbar, da diese Differenz jedoch deutlich unter der Messgenauigkeit des Digoxin RIA liegt, wurde von einer Differenz 0 ausgegangen. Das Ergebnis ist somit dennoch auf dem 5% Niveau signifikant.

Der zeitliche Verlauf ist in Abbildung 3.3 dargestellt.

3.2.2.5 Harnstoffclearance vor und nach Diurese

Proband	Durst		Acetazolamid		Differenz
	Harnstoff-Cl		Harnstoff-Cl		in
	ml/min	SD	ml/min	SD	%
W.M.	36,7	3,14	84,0	2,69	129
F.N.	36,4	5,87	67,0	4,57	84
W.F.	48,7	5,8	89,3	13,70	83
C.G.	44,4	4,98	68,0	6,83	53
M.S.	59,6	2,23	90,5	10,11	52
C.S.	62,1	7,75	122,8	5,75	98
Mittel	48,0	11,04	86,9	20,34	83

=====

Tabelle 3.5 : Veränderung der individuellen Harnstoffclearance bei Durst und acetazolamid-induzierter Diurese.

Die Harnstoffclearance steigt unter Diurese bei allen Probanden deutlich an. Die Steigerung liegt im Mittel bei 83% und ist auf dem 5%-Niveau statistisch signifikant. Der zeitliche Verlauf ist in Abbildung 3.2 dargestellt, die Veränderung gegenüber der Durstphase zeigt Abbildung 3.5

3.2.2.6 Natriumclearance vor und nach Diurese

Proband	Durst		Acetazolamid		Differenz
	Natrium-Cl		Natrium-Cl		in
	ml/min	SD	ml/min	SD	%
W.M.	0,68	0,05	6,93	0,54	919
F.N.	0,51	0,19	4,34	0,55	750
W.F.	1,07	0,22	5,85	1,25	446
C.G.	1,15	0,42	2,01	0,79	74
M.S.	0,60	0,02	4,12	0,02	586
C.S	0,81	0,07	5,91	0,24	629
Mittel	0,8	0,26	4,86	1,75	567

=====

Tabelle 3.6 : Veränderung der individuellen Natriumclearance bei Durst und acaetazolamid-induzierter Diurese.

In der Diuresephase stieg die Natriumclearance bei allen Probanden deutlich an. Die Zunahme beträgt im Mittel das sechsfache und ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Die Veränderung gegenüber der Kontrollperiode ist in Abbildung 3.4 dargestellt.

3.2.2.7 Kaliumclearance vor und nach Diurese

Proband	Durst		Acetazolamid		Differenz
	Kalium-Cl		Kalium-Cl		
	ml/min	SD	ml/min	SD	%
W.M.	12,6	4,10	52,7	10,25	318
F.N.	8,3	5,54	42,8	15,39	415
W.F.	14,2	10,67	44,0	14,39	209
C.G.	6,5	3,25	23,3	7,95	258
M.S.	11,3	3,65	58,1	4,05	416
C.S.	9,1	2,64	49,9	2,38	448
Mittel	10,3	2,88	45,1	12,10	344

=====

Tabelle 3.7 : Veränderung der individuellen Kaliumclearance bei Durst und acazolamid-induzierter Diurese.

Die Kaliumclearance stieg in der Diuresephase deutlich an. Sie ist mit einer Steigerung um im Mittel das dreifache, nur halb so stark angestiegen wie die Natriumclearance. Die Steigerung ist auf dem 5%-Niveau statistisch signifikant. Diese Veränderung ist im Vergleich mit der Natriumclearance und dem Urinfluß in Abbildung 3.4 dargestellt.

3.2.2.8 Urin pH-Wert vor und nach Diurese

Proband	Durst		Acetazolamid		Differenz
	Urin-pH		Urin-pH		in
	pH	SD	pH	SD	%
W.M.	5,88	0,56	8,06	0,10	37
F.N.	6,15	1,32	7,63	0,29	24
W.F.	5,46	1,18	7,04	0,06	29
C.G.	5,94	0,17	7,83	0,35	32
M.S.	5,87	0,15	7,53	0,16	28
C.S.	5,95	0,21	7,96	0,14	34
Mittel	5,87	0,23	7,68	0,37	31

=====

Tabelle 3.8 : Veränderung des individuellen Urin-pH bei
Durst und acetazolamid-induzierter Diurese.

Der Urin-pH veränderte sich von einem saueren pH von im Mittel pH 5,87 auf einen alkalischen Mittelwert von pH 7,68. Die Veränderung des Urin-pH verlief bei allen Probanden in die gleiche Richtung und ist somit auf dem 5% Niveau statistisch signifikant.

Der Unterschied gegenüber der Kontrollperiode ist in Abbildung 3.4 dargestellt.

3.3 Abbildungen des zeitlichen Verlaufs der gemessenen Substanzen und Veränderung gegenüber der Kontrollperiode.

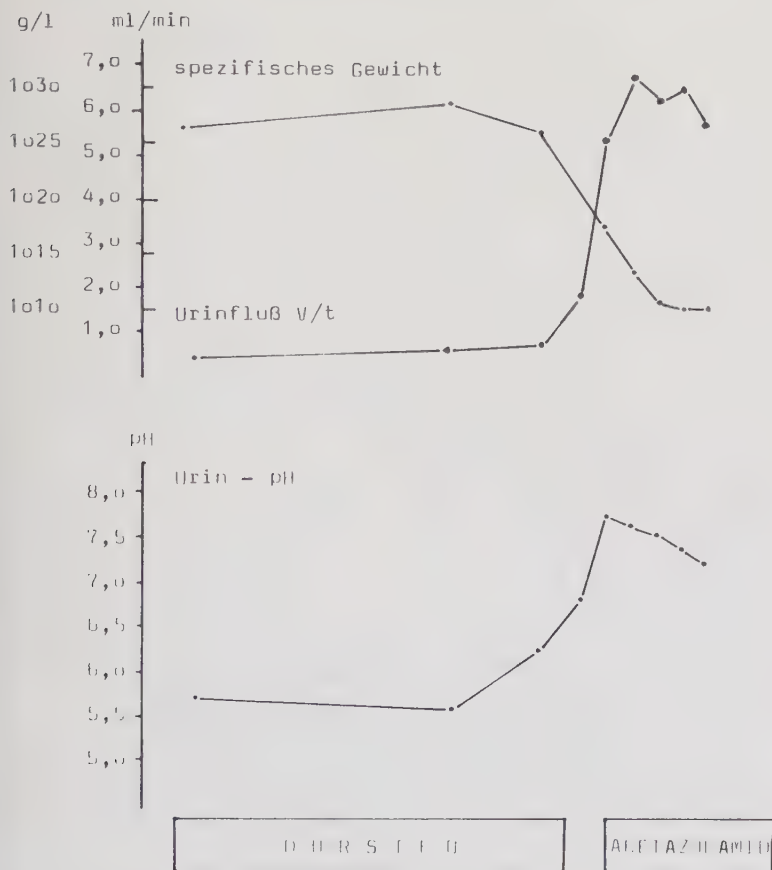


Abbildung 3.1 : Urinfluß, spezifisches Gewicht und Urin-pH, während der Durst-, Übergangs- und Diuresephase. Die Werte aller Probanden zu den jeweiligen Sammelperioden (1-9) sind gemittelt.

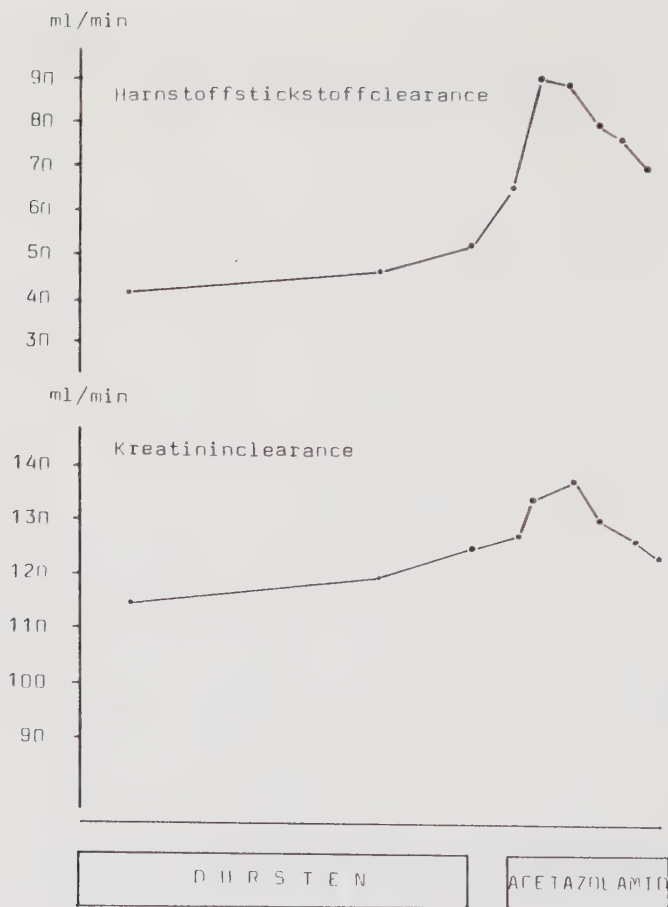


Abbildung 3.2: Harnstoffstickstoffclearance und Kreatininclearance, während der Durst-, Übergangs- und Diuresephase. Die Werte aller Probanden zu den jeweiligen Sammelperioden (1-9) sind gemittelt.

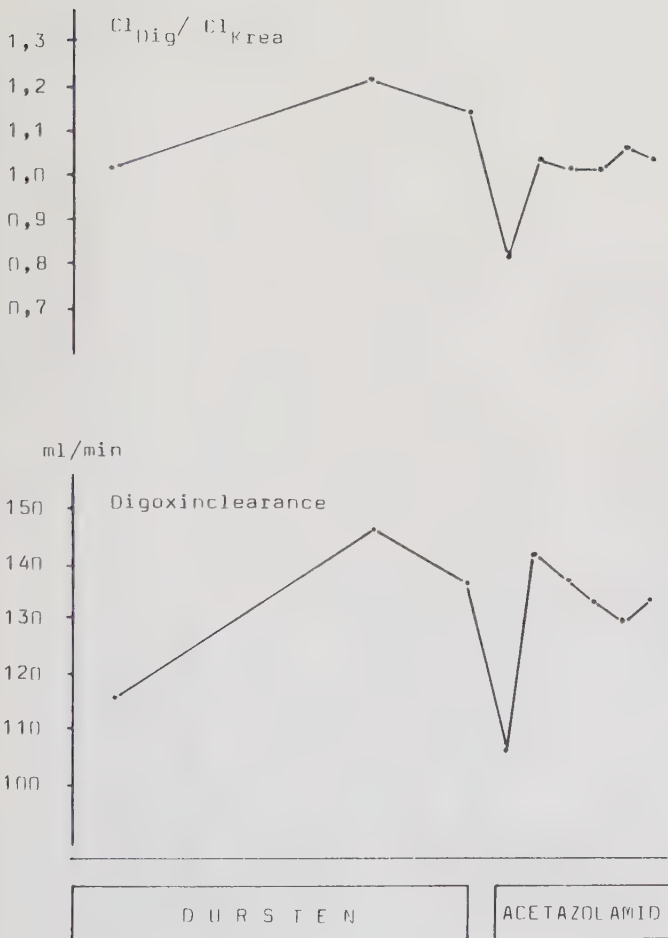


Abbildung 3.3: Darstellung der Digoxinclearance und der auf die Kreatininclearance normalisierten Digoxinclearance (Quotient aus Digoxin- und Kreatininclearance). Mittelwerte aller Probanden.

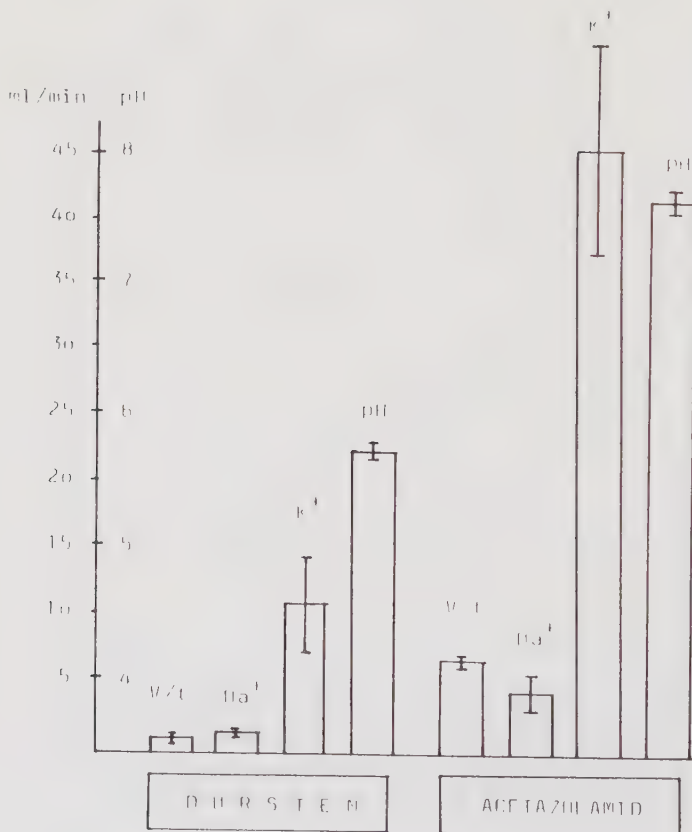


Abbildung 3.4: Darstellung von Urinfluß, Urin-pH, Natrium- und Kaliumclearances während Durst und acetazolamid-induzierter Diurese.

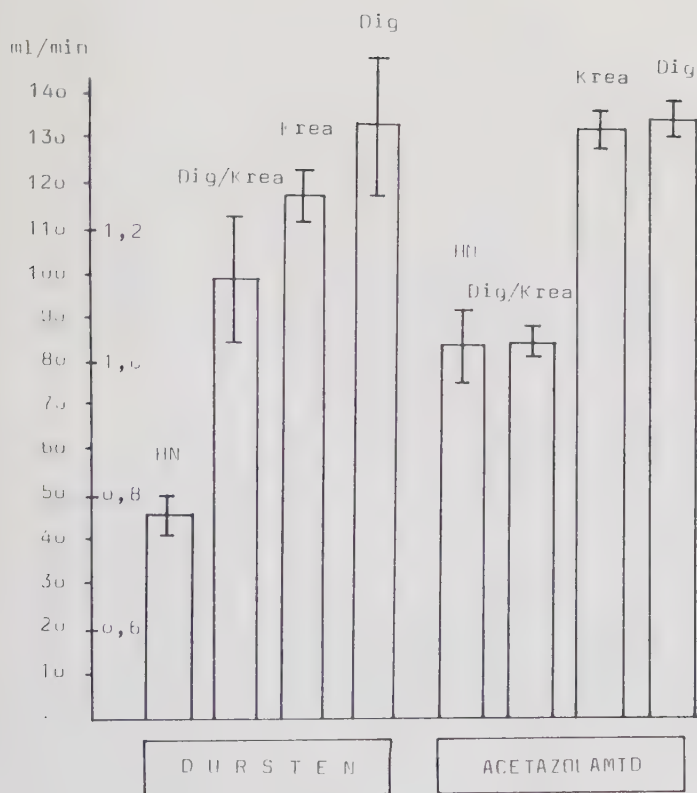


Abbildung 3.5: Darstellung der Clearances von Harnstoff, Kreatinin, Digoxin und Digoxin/Kreatinin während Durst und acetazolamid-induzierter Diurese.

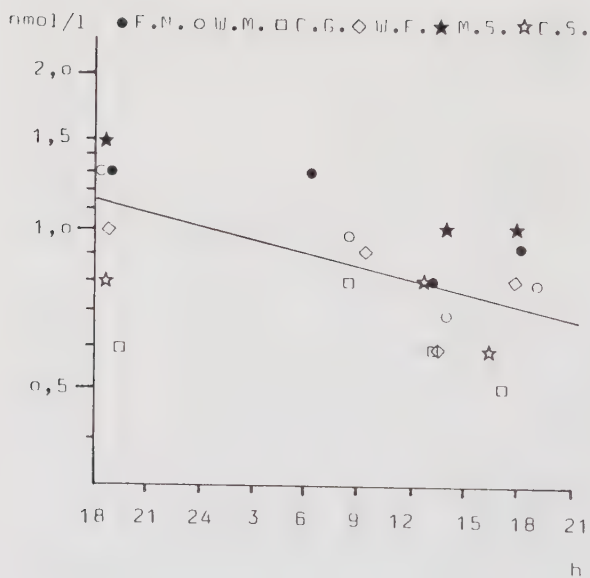


Abbildung 3.6: Halblogarithmische Darstellung der Digoxinserumspiegel aller Probanden in Abhängigkeit von der Versuchszeit.

4. DISKUSSION

4.1. Zur Ausscheidungskinetik der untersuchten Stoffe.

4.1.1 Kreatinin

Kreatinin ist eine Substanz die vom Körper selbst produziert wird und vorwiegend beim Muskelstoffwechsel anfällt. Der Kreatininserumspiegel ist abhängig zum einen von der Nierenfunktion und zum anderen von der Kreatininproduktion, d.h. von Muskelaktivität. Unter Ruhebedingungen ist der Serumkreatininspiegel beim gesunden Menschen weitgehend konstant (51,54).

Kreatinin ist im Plasma nicht eiweißgebunden und wird glomerulär frei filtriert.

Bei normalen glomerulären Filtrationsraten wird Kreatinin tubulär weder aktiv sezerniert noch rückresorbiert (33). Eine aktive tubuläre Sekretion ist allerdings in Betracht zu ziehen, wenn die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) erniedrigt ist (15), oder wenn erhöhte Serumkreatininspiegel vorliegen (34).

Freie Filtrierbarkeit, fehlende tubuläre Sekretion und Rückresorption sind Voraussetzung für die Eignung einer Substanz als Indikator zur Messung der GFR.

Eine Substanz, die diese Eigenschaften aufweist, ist Inulin (39). Die GFR-Messung mit Inulin ist wegen der

durchzuführenden Steady-state-Infusionstechnik und der notwendigen Blasenkatheterisierung, heute für die klinische Funktionsdiagnostik überholt (46).

Bei körperlicher Ruhe und bei gesunden Probanden ist die Kreatininclearance eine Näherung der Inulinclearance und damit ein Maß für die GFR (39,51,49).

4.1.2 Harnstoff

Harnstoff ist eine unpolare Substanz von sehr niedrigem Molekulargewicht und kann deshalb relativ gut durch Zellmembranen permeieren. Er wird glomerulär frei filtriert und aufgrund der Wasserresorption aus der proximalen Tubulusflüssigkeit konzentriert. Das so entstehende Konzentrationsgefälle zwischen Tubuluslumen und Interstitium führt zu einer Harnstoff-Diffusion ins Blut. Harnstoff wird demnach durch passiven Transport rückresorbiert.

Die Harnstoff-Diffusion ist eine zeitabhängige Funktion. Die Harnstoffkonzentrationen in der strömenden Tubulusflüssigkeit und im Blutplasma gleichen sich nicht vollständig aus. Je schneller die Geschwindigkeit des intratubulären Harnstroms ist, um so weniger Zeit steht für die Diffusion zur Verfügung. Durch Anstieg des intratubulären Stroms verringert sich die Resorptionsrate von Harnstoff und seine Konzentration im Endharn steigt an (42).

Goldstein zeigte (23), daß dabei während niedriger Urinflußraten eine Resorption sowohl im proximalen, wie auch im distalen Tubulus stattfindet. Bei hohen Urinflußraten fand eine effektive, jedoch deutlich verminderte, Rückresorption nur noch im proximalen Tubulus statt. Durch Acetazolamid ist diese Rückresorption hemmbar.

Diese Erkenntnisse zeigen, daß die Harnstoffclearance als Kontrollmodell für Stoffe gelten kann, von denen man eine passive Rückresorption vermutet.

4.1.3 Digoxin

4.1.3.1 Nicht-renale Pharmakokinetik

Beim vorliegenden Versuch wurde β -Acetyl-Digoxin als Digitalispräparat eingesetzt. Dieses unterscheidet sich bei oraler Gabe von dem reinen Digoxin, nur durch die andersartige Resorption. β -Acetyl-Digoxin wird während der Resorption im Dünndarm teilweise und dann in der Leber vollständig desacetyliert, sodaß nach der Resorption im Plasma reines Digoxin vorliegt (31). Der Vorteil bei der Verwendung dieser Substanz liegt in der hohen Resorptionsquote von 80%, die deutlich höher liegt, als die von reinem Digoxin (31).

Das resorbierte Digoxin wird zu einem geringen Teil in der Leber metabolisiert (30,9,10). Über den Stuhl werden zwi-

schen 15 und 19% ausgeschieden (4). Ein Teil des über die Galle ausgeschiedenen Digoxins (6,5 - 8% der applizierten Dosis) wird aus dem Darm rückresorbiert und nimmt somit am enterohepatischen Kreislauf teil (13). Der überwiegende Teil des Digoxins wird mit einer Halbwertszeit von ca. eineinhalb Tagen (18,9,10,7,8,37) renal ausgeschieden.

4.1.3.2 Renale Pharmakokinetik

Grundsätzlich unterliegt ein renal ausgeschiedener Stoff drei wesentlichen Mechanismen: Der glomerulären Filtration, einer tubulären Sekretion und einer tubulären Rückresorption. Towbin zeigte 1964 mit Tritium markiertem Digoxin die glomeruläre Filtration im Hundeversuch (54). Die glomeruläre Filtration von Digoxin wurde später auch von anderen Arbeitsgruppen nachgewiesen (4,9,12,50,11) und gilt als etablierte Tatsache. Über Sekretion und Resorption im Bereich des Nierentubulus liegen keine einheitlichen Ergebnisse vor. Die wesentlichen Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen zu dieser Frage sollen im folgenden dargestellt werden.

4.1.3.2.1 Modellversuche an Tieren

Mit einer stop-flow-Technik und Clearance-Messungen an Hunden mit tritiummarkiertem Digoxin fand Towbin et.al. 1964 (54), daß Digoxin nach freier glomerulärer Filtration im proximalen Tubulus rückresorbiert wird und zwar etwas dista-

ler von der Stelle maximaler Glucoseresorption. Einen Hinweis für eine tubuläre Sekretion von Digoxin fand er nicht.

Zu einem ähnlichen Ergebnis, ebenfalls mit stop-flow-Technik kamen Doherty et. al. (11). Sie fanden eine partielle Rückresorption von Digoxin in der Hundeniere, bei einer differentiellen Lokalisation. Der Ort maximaler tubulärer Rückresorption wird am proximalen Abschnitt des distalen Tubulus beschrieben, wobei eine Rückresorption auch für die benachbarten Abschnitte, einschließlich des proximalen Tubulus und der Henleschen Schleife angegeben wird.

Mit Hilfe von Mikropunktion der Nierentubuli von Ratten, untersuchten Roman und Kauker (44) das Digoxinausscheidungsverhalten und fanden ebenfalls eine Rückresorption von 33% des im proximalen Tubulus befindlichen Digoxins. Durch Versuche mit direkter Digoxinapplikation auf die Nierenrinde der Versuchstiere wurde ein Digoxineinstrom in den distalen Tubulusabschnitt ausgelöst. Die tubuläre Digoxinkonzentration betrug dabei etwa das sechsfache der Inulinkonzentration. Auf der kontralateralen Niere, als Kontrollmodell ohne Digoxinapplikation, war dieser Effekt nicht vorhanden. Die Autoren schließen daraus auf einen vorhandenen Sekretionsmechanismus im Bereich des distalen Tubulus, dessen Größe, durch den Versuch bedingt, jedoch zu hoch geschätzt wird. In einer späteren Arbeit untersuchte Kauker (28) den tubulären Transport von Digoxin in der Henleschen Schleife,

im distalen Tubulus und in den Sammelrohren von Ratten, bei denen durch i.v. Injektion von isotoner NaCl-Lösung, eine Diurese ausgelöst wurde. Im proximalen Tubulus und in der Henleschen Schleife fand er eine effektive Rückresorption, die in diesen beiden Abschnitten etwa 35% des filtrierte Digoxins betrug. Im distalen Tubulus erfolgte ein Digoxineinstrom in der Höhe von 15% der filtrierte Menge. Dieser Einstrom fand im Bereich eines dauernden Wasserrückstroms aus dem Lumen dieses Nephronabschnitts statt. Am Beginn des distalen Tubulus war die intratubuläre Digoxinkonzentration nahezu viermal höher als die geschätzte Konzentration im peritubulären Blut. Am Ende des distalen Tubulus hat sich die Konzentration auf nahezu das sechsfache gesteigert. Der Autor schließt aus einer Digoxinbewegung gegen einen derartigen Gradienten auf ein Trägermolekül oder einen aktiven Transportmechanismus für die nachgewiesene Sekretion. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit der Arbeit von Steiness (50) die diesen Sekretionsvorgang ebenfalls nachwies und durch Spironolakton hemmen konnte.

Gibson und Quintanilla (20) zeigten an Hunden, daß die Digoxinclearance nicht notwendigerweise mit der glomerulären Filtrationsrate, bestimmt durch die Inulinclearance, korreliert. Daraus schlossen Sie, daß die renale Digoxinausscheidung neben der glomerulären Filtration noch den zwei gegenläufigen Prozessen von Resorption und Sekretion unterliegen. Durch Versuche mit Volumenexpansion und Furosemid-Diurese

(22) sowie Quinidininfusion beim digitalisierten Hund zeigten sie einen Sekretionsmechanismus auf, der durch Quinidin hemmbar ist(21).

Die gleichen Autoren untersuchten den Zusammenhang von Digoxinclearance und Urinfluß am Hund(22). Die alleinige Gabe von Furosemid zur Steigerung des Urinflusses zeigte keine Zunahme der Digoxinclearance, während hingegen eine Volumenerweiterung durch Mannitol oder NaCl einen signifikanten Anstieg des Verhältnisses von Digoxin- zu Inulinclearance zeigte. Die Autoren schließen daraus, daß es sich am Tubulus um einen bidirektionalen Digoxintransport handelt, bei dem hier der Anteil der Sekretion überwog.

Als Ergebnis der Versuche an Ratten und Hunden kann zusammenfassend festgestellt werden, daß neben der glomerulären Filtration, Digoxin auch einer tubulären Resorption und Sekretion unterliegt. Zur Lokalisation der Prozesse haben vor allem die Arbeiten mit Mikropunktionstechniken (28,44) beigetragen. So geht man davon aus, daß Resorptionsvorgänge vor allem im Bereich des proximalen Tubulus, Sekretionsvorgänge im mehr distalen Teil des proximalen Tubulus und im distalen Tubulus stattfinden.

4.1.3.2.2 Untersuchungen am Menschen

Die eingreifenden Versuchsmodelle, insbesondere stop-flow-Technik, Mikropunktion und direkte Nierenapplikation sind nur beim Tier möglich und man ist beim Menschen auf indirektere Verfahren zur Untersuchung der Digoxinausscheidung angewiesen. Im Vordergrund stehen dabei Clearancemessungen von Digoxin und Substanzen deren renales Ausscheidungsverhalten bekannt ist, wie Inulin, Kreatinin, Harnstoff u.a., in Abhängigkeit von, dem Versuchsmodell entsprechenden, Manipulationen.

4.1.3.2.2.1 Clearancevergleiche

Erwartet man eine ausschließlich glomeruläre Filtration von Digoxin, so müßte die Digoxinclearance, unter Berücksichtigung der Digoxineiweißbindung, der Kreatininclearance gleich sein. In Erwartung einer Rückresorption müßte die Digoxinclearance mit der Harnstoffclearance korrelieren. Von einer Sekretion muß ausgegangen werden, wenn die Digoxinclearance signifikant über der Kreatininclearance liegt.

Bloom und Nelp (4) untersuchten an Nierengesunden und zwei Gruppen, von verschieden stark eingeschränkter Nierenfunktion, das Verhältnis von Digoxinclearance und Kreatininclearance. Sie fanden dabei eine enge Korrelation zwischen den beiden Clearancegrößen, wobei die Digoxinclearance wie-

derum eng mit dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung korrelierte, also auch bei eingeschränkter Nierenfunktion die gleiche Größe wie die Kreatininclearance aufwies.

Zum gleichen Ergebnis kamen Doherty et al. (14) beim Erheben der Clearanceparameter von gesunden Nierenspendern und Nierenempfängern. Die Regressionsgerade für Digoxin- und Kreatininclearance zeigt einen signifikant hohen Korrelationskoeffizienten von $r=0.909$.

Auch Okada et.al. (40), Ohnhaus (39) und Jusko (27) fanden eine enge Korrelation zwischen der Digoxin- und der Kreatininclearance bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion.

Bei den oben genannten Arbeiten (4,14,40,39,27) zeigt sich das Verhältnis von Digoxin- zu Kreatininclearance regelmäßig mit etwa 1:1. Die Absolutbeträge der Clearances gleichen sich somit weitgehend.

Ausgehend von diesen Ergebnissen könnte man feststellen, daß die glomeruläre Filtration der wesentliche Eliminationsweg für Digoxin ist. Dabei läßt man aber außer acht, daß Digoxin im Plasma zu etwa 20% eiweißgebunden ist und nur der ungebundene 80%-ige Restanteil glomerulär frei filtriert werden kann. Dementsprechend muß die gemessene Digoxinclearance um den Anteil der Proteinbindung höher geschätzt wer-

den, was im Nettoeffekt einer zusätzlichen tubulären Sekretion gleichkommt.

Das deckt sich mit der Arbeit von Steiness (50), die an 13 Nierengesunden aber chronisch herzinsuffizienten Patienten die Verhältnisse von Inulin- und Digoxinclearance untersuchte. Die Inulinclearance lag dabei im Mittel bei 64 ml/min bei einer Digoxinclearance von im Mittel 93 ml/min. Das Verhältnis betrug somit 1,46. Unter Berücksichtigung einer Proteinbindung von 25% errechnet die Autorin sogar ein Verhältnis von 1,94. Aus dieser, gegenüber der Inulinclearance etwa doppelt so hohen Digoxinclearance, schließt Steiness, daß etwa 50% der gesamten renalen Digoxinausscheidung über den Weg der tubulären Sekretion stattfinden. In einem weiteren Untersuchungsschritt bei 9 Patienten wurde die Digoxinclearance vor und nach Spironolactongabe gemessen. Danach stellte sich ein signifikanter Abfall der Digoxinclearance dar, der mit Ausnahme eines Patienten, die Werte unter die der Inulinclearance sinken ließ. Bei der Gabe von Triamteren zeigte sich ein ähnlicher Effekt. Das beobachtete Verhalten erklärt die Autorin mit der unspezifischen Hemmung eines tubulären Digoxin-Transportprozesses.

Vereinbar damit sind auch die Ergebnisse von Ohnhaus et. al.(39), der an 33 niereninsuffizienten Patienten die Eliminationskinetik von Digoxin untersuchte. Dabei war die mittlere Digoxinclearance mit 58,2 ml /min signifikant höher,

als die gleichzeitige Kreatininclearance mit 35,6 ml/min. Berücksichtigt man noch die, vom Autor in einer früheren Arbeit (38) ermittelte Proteinbindung von 30%, so ergibt sich ein in der Größenordnung ähnlicher Sekretionsanteil an der renalen Gesamtdigoxinausscheidung wie bei Steiness.

Auch die Arbeit von Keller et.al. (29) zeigt bei der Untersuchung an fünf Gesunden, daß die Digoxinclearance deutlich über der gleichzeitig bestimmten Kreatininclearance liegt.

Bei der Untersuchung der Eliminationszeiten verschiedener Digitalispräparationen an 25 älteren Patienten mit normalen Serumkreatininwerten aber reduzierter GFR, fanden Iisalo und Ruikka (26) ebenfalls eine gegenüber der Kreatininclearance erhöhte Digoxinclearance. Bei einer Korrelation von $r=0,6$, zeigte die Regressionsgerade einen Koeffizienten von deutlich über eins, d.h. es lag eine zusätzliche tubuläre Sekretion vor.

Dagegen fanden Halkin et.al.(25) bei einer Studie zur renalen Digoxinclearance, an 41 Patienten mit mehrheitlich einer prärenalen Azotämie, Hinweise auf ein zusätzliches renales Resorptionsverhalten von Digoxin. Die Harnstoffclearance korrelierte enger mit der Digoxinclearance, als mit der Kreatininclearance. Auch fanden sie eine Abhängigkeit der Digoxinausscheidung vom Urinfluß, was als zusätzlicher Hinweis auf eine Rückresorption erklärt wird. Allerdings zeigt

sich auch bei einigen Patienten eine Digoxinclearance, die 90% der Kreatininclearance überschreitet, woraus der Autor in diesen Fällen auf eine zusätzliche tubuläre Sekretion schließt.

4.1.3.2.2 Abhängigkeit vom Urinfluß

Das Ausscheidungsverhalten von Digoxin kann auch über Veränderung des Urinflusses untersucht werden, insbesondere wenn der Frage nach tubulärer Rückresorption nachgegangen werden soll. Dabei geht man in der Theorie davon aus, daß im Falle einer Rückresorption, die für den Resorptionvorgang notwendige Zeit durch den erhöhten Urinfluß verkürzt ist; d.h. bei gesteigertem Urinfluß ist eine erhöhte Digoxinclearance zu erwarten.

Die Auswirkung veränderter Urinflußraten auf die Digoxinclearance im Tierversuch wurde oben besprochen. Am menschlichen Nierentubulus wurden unterschiedliche Ergebnisse gefunden.

Steiness fand in Ihrer Arbeit von 1974 (50) an 13 herzinsuffizienten Patienten keinen Einfluß der spontanen Änderungen der Urinflußraten auf die Digoxinausscheidung. Eine tubuläre Resorption wurde daher verneint. Ein davon abweichendes Ergebnis zeigte eine weitere Arbeit der gleichen Autorin 1982 (52), bei der sie den Einfluß von Plasmadigoxinspiegel und Urinfluß auf die Digoxinausscheidung von sechs Gesunden

untersuchte. Dabei fand sie eine direkte Korrelation von Urinfluß und Digoxinausscheidung und schloß daraus auf das Vorliegen eines tubulären Resorptionsmechanismus.

Ein ähnliches Ergebnis fand Halkin (25) bei Patienten mit prärenalärer Azotämie, wobei bei den niedrigen Urinflußraten dieser Patientengruppe, die Digoxinausscheidung mit der Urinflußrate korrelierte.

Auch Mc. Allister (34) fand in einer Studie an Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion einen signifikanten Anstieg der Digoxinausscheidung unter furosemidinduzierter-Diurese. Dieser ging jedoch mit einer proportionalen Steigerung der Kreatininclearance einher, so daß das Verhältnis C_{dig}/C_{krea} keine signifikante Änderung zeigte.

Brown (6), Tilstone (53), Baczynski (2), Falch (16), Pall (41) und Naafs (35) prüften den Einfluß von Furosemid auf die Digoxinclearance und fanden dabei trotz deutlicher Steigerung der Urinflußraten keine Wirkung auf die Digoxinclearance.

Bei der Untersuchung der Digoxinclearance an Patienten mit Diabetes Insipidus und entsprechend hohen Urinflußraten fand Bisset (3) keine Veränderung der renalen Digoxinausscheidung im Vergleich zur Kontrollgruppe.

4.1.3.2.2.3 Abhängigkeit vom renalen Blutfluß.

An acht herzinsuffizienten Patienten mit vermindertem renalen Blutfluß wurde von Cogan (7) der Einfluß der Vasodilatoren Nitroprussid und Hydralazin auf die renale Digoxinclearance untersucht. Unter diesen Medikamenten kam es zu einer erwarteten Zunahme des renalen Blutflusses, während die GFR konstant blieb und die Digoxinclearance signifikant anstieg. Der Autor schloß daraus auf eine Stimulation der tubulären Sekretion von Digoxin.

Einen Hinweis auf tubuläre Resorptionvorgänge fand der Autor nicht. Bei Untersuchungen zwischen zwei Kontrollgruppen änderte sich trotz einer Steigerung des Urinflusses um 100% die Digoxinclearance nicht.

4.1.3.2.2.4 Plasmaspiegel als unabhängige Variable

Bei der Untersuchung der Bioverfügbarkeit verschiedener Digitalispräparationen fand Iisalo (26), daß die renale Digoxinausscheidung trotz eingeschränkter Nierenfunktion bei erhöhten Serumspiegeln anstieg. Er wertete dies als Ausdruck einer plasmaspiegel-abhängigen tubulären Sekretion.

In Einklang damit stehen die Ergebnisse zweier Untersuchungen von Steiness (52,51) an herzinsuffizienten und gesunden

Probanden, bei denen sie eine Abhängigkeit der Digoxinclearance vom Digoxinserumspiegel feststellte.

Auch Waldorf et.al. (56) fanden einen deutlichen Anstieg der Digoxinclearance in Abhängigkeit vom Plasmaspiegel. Dieser Anstieg war jedoch höher, als der Plasmaspiegelzuwachs erwarten ließ und wurde daher als tubuläre Sekretion gedeutet. Bei zunehmenden Plasmaspiegeln nahm der Zuwachs der Digoxinclearance ab und gab damit einen Hinweis auf eine eventuelle Sättigung der tubulären Sekretion.

Dagegen konnte Ochs et.al. (37) keinen Zusammenhang zwischen Digoxinplasmaspiegel und renaler Digoxinclearance bei gesunden Probanden finden.

Ebenso zeigten die Untersuchungen von Okada (40) bei sowohl Nierengesunden als auch bei Niereninsuffizienten keinen Zusammenhang zwischen Digoxinplasmaspiegel und Digoxinclearance.

Zusammenfassend ergeben sich für die an Menschen erhobenen Untersuchungen folgende Aussagen:

- glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion werden als gesichert angenommen.

- tubuläre Rückresorption wird kontrovers diskutiert.

Dabei sprechen Steiness (52), Halkin (25) und Naafs (35) für eine tubuläre Rückresorption, während Bloom (4), Doherty

(14), Okada (40), Ohnhaus (39), Jusko (27), Steiness (50), Keller (29) und Iisalo (26) keinen Hinweis darauf fanden.

4.2 Eigene Ergebnisse

4.2.1 Das Versuchsmodell der acetazolamid-induzierten Diurese

Der geringe Urinfluß von im Mittel 0,59 ml/min und das hohe spezifische Uringewicht von 1027 g/l in der Durstphase zeigen eine wirksame Antidiurese bei allen Probanden an.

In der Diuresephase stieg der Urinfluß auf im Mittel 6,49 ml/min, was etwa einer Verzehnfachung gleichkommt. Dabei zeigten sich deutliche interindividuelle Unterschiede. Während bei Proband F.N. der Anstieg 530% betrug, zeigte Proband M.S. einen Anstieg um 1907%. Neben einer normalen interindividuellen Streuung dürften hier noch verschiedene individuelle Hydrationszustände vor Versuchsbeginn mitgewirkt haben.

Die Wirkung von Acetazolamid zeigt sich deutlich, nicht nur an der effektiv ausgelösten Diurese sondern auch am Anstieg des Urin-pH. Bei allen Probanden veränderte er sich vom Säuren ins Alkalische, von im Mittel pH 5,8 auf pH 7,7 nach Acetazolamidgabe. Diese Veränderung steht im Einklang mit der zu erwartenden und beschriebenen Alkalisierung des Harns

durch Acetazolamid (24). Da Digoxin nicht ionisiert vorliegt, ist ein unmittelbarer Effekt dieser pH-Verschiebung auf die Digoxinausscheidung nicht zu erwarten.

4.2.2 Quotient von Digoxin- zu Kreatininclearance

Wie zuvor dargestellt repräsentiert die Kreatininclearance die glomeruläre Filtrationsrate. Durch Bildung des Quotienten mit Digoxin erstellt man ein Maß für tubuläre Funktionen. Bei Werten über 1 ist von einer tubulären Sekretion auszugehen, liegen sie darunter läßt dies auf eine tubuläre Rückresorption schließen. In dieser einfachen Form trifft es jedoch nur, wie schon vorher erwähnt, für frei filtrierte Substanzen zu, die keiner Proteinbindung unterliegen, womit für Digoxin noch gesonderte Betrachtungen notwendig sind.

4.2.2.1 Berücksichtigung der Eiweißbindung

Die Frage der Eiweißbindung von Digoxin war nicht Inhalt der Vorliegenden Arbeit, die dafür anzunehmenden Werte müssen daher aus der Literatur übernommen werden. So findet Scholtan (47) einen Bindungsanteil von 46%, in späteren Arbeiten ermitteln Lukas (33) 25% und Ohnhaus (38) 30%. Von Werten zwischen 20 und 30% wird regelmäßig auch in neueren Arbeiten ausgegangen. (25,22,52,6 ,13,20).

4.2.2.1.1 Resorptionshypothese

Ausgehend von der Hypothese, daß Digoxin tubulär rückresorbiert wird, muß angenommen werden, daß das Verhältnis von C_{dig}/C_{krea} kleiner als eins ist.

Erhebt man die Rückresorptionstheorie zur Arbeitshypothese, so muß die dafür ungünstigste Situation, also eine Eiweißbindung von 46% (47) vorausgesetzt werden. Auf die vorliegende Arbeit übertragen heißt das, daß die normalisierte Digoxinclearance Werte kleiner als 0,55 erwarten ließe. Der kleinste ermittelte Quotient liegt jedoch bei 0,80, die Mittelwerte der Quotienten erreichen in der Kontrollphase 1,19 und während der acetazolamid-induzierten Diurese 1,05.

Darüber hinaus müßte sich die Digoxinclearance, im Falle einer Rückresorption, im Versuchverlauf analog zur Harnstoffclearance verhalten, da Harnstoff eine typisch rückresorbierte Substanz darstellt.

In der vorliegenden Arbeit steigt die Harnstoffclearance signifikant von im Mittel 48ml/min auf 87ml/min an, während die Digoxinclearance sich nicht signifikant verändert.

Aus den durchgeführten Untersuchungen kann somit kein Hinweis auf eine tubuläre Rückresorption von Digoxin abgeleitet werden.

In Versuchsserien unserer Arbeitsgruppe (19,36), die im Aufbau der vorliegenden Arbeit ähneln, wurde während einer durch forcierte Wasseraufnahme bzw. durch Mannitinfusionen ausgelöste Diurese kein Anstieg der normalisierten Digoxin-clearance gefunden. Es fand sich somit auch hier kein Hinweis auf eine Digoxinrückresorption.

Zu diesem Ergebnis kamen auch Steiness (50), Ohnhaus (39), Keller (29), Iisalo (26). Naafs (35) hingegen kam bei einer Untersuchung an 10 Patienten mit Vorhofflimmern in 50% der Fälle auf einen C_{dig}/C_{krea} Quotienten von kleiner als 0,65 und wertete dies als Hinweis auf eine tubuläre Resorption. Auch Halkin (25) und Steiness in einer weiteren Arbeit (52) schlossen auf das Vorliegen von Resorptionvorgängen.

4.2.2.1.2 Sekretionshypothese

Wie bereits ausgeführt, ist für eine Nettosekretion ein C_{dig}/C_{krea} Quotient von größer als 1 zu erwarten. Unter der vorsichtigen Annahme, daß keine Proteinbindung für Digoxin vorliegt, zeigten sich in der vorliegenden Arbeit bei 29 von 56 Clearancemessungen Werte von größer eins.

Wenn man von einer realistischen Eiweißbindung von 25% (33,38) ausgeht, erwartet man zur Erhärtung der Sekretionshypothese eine normalisierte Digoxin-clearance von größer als 0,75. In allen 56 Clearancemessungen lag kein Wert unter

0,80, was zeigt, daß im vorliegenden Fall von einer zusätzlichen Nettosekretion von Digoxin ausgegangen werden kann.

4.2.3 Schlußfolgerung

Im Versuchsverlauf kam es in der Diuresephase, im Vergleich zur Kontrollphase, zu einem signifikanten Abfall der normalisierten Digoxinclearance von 1,19 auf 1,05. Da die vorangegangenen Betrachtungen den Schluß auf eine tubuläre Sekretion zulassen, scheint unter den Versuchsbedingungen eine Hemmung von Sekretionsvorgängen stattzufinden.

Da das Versuchsmodell mit Acetazolamid gezielt am proximalen Tubulus ansetzt (5), muß hier der Ort für eine Digoxinsekretion angenommen werden. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Untersuchungen von Kauker (28,44), der mit Mikropunktionstechniken die Sekretion von Digoxin im proximalen Tubulus lokalisierte.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Herzglykoside gehören zu den in der Bundesrepublik Deutschland am meisten verordneten Medikamenten. Gleichzeitig ist diese Stoffgruppe durch eine geringe therapeutische Breite gekennzeichnet. Die Elimination der Digoxinpräparate erfolgt im wesentlichen renal.

Aus den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen geht hervor, daß die zu diskutierenden Sekretions- und Resorptionsvorgänge vornehmlich am proximalen und distalen Konvolut des Nierentubulus stattfinden.

Mit der vorliegenden Arbeit wurde der Frage nachgegangen, ob am proximalen Tubulus eine meßbare Rückresorption von Digoxin erfolgt.

Als Versuchmodell wurde eine klassische Clearancemethode verwendet. Hierzu wurde die renale Digoxinausscheidung unter Diurese und Antidiurese bestimmt. Als Diuretikum wurde Acetazolamid verwendet, von dem bekannt ist, daß es im Bereich der Niere selektiv am proximalen Tubulus wirkt.

Nach einer einwöchigen Phase der Digitalisaufsättigung unterzogen sich die sechs gesunden Probanden einer 24-stündigen Durstphase, an die sich unmittelbar die acetazolamid-induzierte Diuresephase anschloß. In beiden Versuchsphasen

wurden im Serum, ebenso wie im Urin, die Konzentrationen von Digoxin, Kreatinin, Harnstoff, Natrium und Kalium bestimmt. Über die ebenfalls gemessene Urinflussrate wurden die Clearances ermittelt.

In der Diuresephase stieg im Vergleich zur Antidiurese die Kreatininclearance im Mittel leicht an (12%). Die Digoxinclearance stieg im Mittel um 0,5%, wobei starke interindividuelle Unterschiede bestanden.

Die Kreatininclearance dient als Kontrollmodell für die glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Um den Einfluß einer sich ändernden GFR zu eliminieren, wird klassischerweise der Quotient aus Digoxin- und Kreatininclearance gebildet. Bei einem Fehlen von tubulären Sekretions- oder Resorptionsmechanismen wäre ein der Kreatininclearance gleicher Anstieg der Digoxinclearance, d.h. ein konstanter Quotient zu erwarten gewesen.

Im Verhältnis zur Kreatininclearance lag jedoch die Digoxinclearance höher, als es die im Mittel mit 20% anzunehmende Digoxin-Eiweißbindung erwarten ließ. Daher muß von einem Sekretionmechanismus ausgegangen werden.

Hinweise auf eine Rückresorption von Digoxin fanden sich beim vorliegenden Versuch nicht. Weder die Digoxinclearanceverhältnisse, noch die Korrelation zur Harnstoffclearance

rance ließen die Annahme einer Digoxinresorption zu.

Der signifikante Abfall der normalisierten Digoxinclearance unter acetazolamid-induzierter Diurese dagegen zeigt, daß im vorliegenden Experiment ein Sekretionsmechanismus für Digoxin im proximalen Tubulus gehemmt wurde.

Zusammenfassend stellt sich als Ergebnis der Arbeit dar: Digoxin unterliegt einem Sekretionsmechanismus im Bereich des proximalen Nierentubulus. Dieser Sekretionsmechanismus ist mit Acetazolamid zu hemmen. Eine Resorption von Digoxin im Tubulusbereich war nicht nachzuweisen.

Herrn Priv.Doiz.Dr.med.Wolfgang Meister danke ich für die Überlassung des Themas. Seine Unterstützung bei der praktischen Durchführung der Versuche war mir ebenso eine große Hilfe, wie seine wertvollen theoretischen Anregungen.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Anonym
A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin, S.623, 1983

- 2 Baczynski R., Kokor F.
Der Einfluß von Furosemid auf die β -Methyl-Digoxin-
Ausscheidung im Urin
Dtsch.Med.Wschr. 103:662-664,1978

- 3 Bisset J.K., Doherty J.E., Flanigan W.J.,
Dalrymple G.V., Gammill J., Sherwood J.
Turnover Studies in Diabetes Insipidus
Amer.J.Card. 31:327-330, 1973

- 4 Bloom P.M., Nelp W.B.
Relationship of the Excretion of Tritiated Digoxin to renal
Function.
Am.J.Med.Sc. 44:133-144,1966

- 5 Brenner B.M., Rector F.C.
The Kidney
W.B. Saunders Comp., Philadelphia, London,
Toronto,1981,p.1098

- 6 Brown D.D., Dormois J.C., Abraham G.N.
Effect of Furosemide on the Renal Excretion of Digoxin
Cln.Pharmacol.Ther. 20:395-400, 1976
- 7 Cogan J.J.,Humphreys M.H., Carlson C.J., Benowitz N.L.,
Rapaport E.
Acute Vasodilator Therapy Increases Renal Clearance of
Digoxin in Patients with Congestive Heart Failure
Circulation 64:973-976, 1981
- 8 Doherty J.E.
Digitalis Glycosides: Pharmacokinetics and their Clinical
Implications
Ann.Int.Med. 79:229-238, 1973
- 9 Doherty J.E.
The Clinical Pharmacology of Digitalis Glycosides:A Review.
Am.J.Med.Sc. 255:382-414,1968
- 10 Doherty J.E.,Perkins W.
Studies with Tritiated Digoxin in Human Subjects after
Intravenous Administration.
Am.Heart.J. 63:528-536,1962
- 11 Doherty J.E.,Ferrell C.B., Towbin E.J.
Localisation of the Renal Excretion of the Tritiated Digoxin
AM.J.Med.Sc. 258:181-189,1969

- 12 Doherty J.E., Flanigan W.J., Patterson R.M.,
Dalrymple G.V.
The Excretion of Tritiated Digoxin in Normal Human
Volunteers, Before and After Unilateral Nephrectomy
Circulation 15:555-561, 1969
- 13 Doherty J.E., Flanigan W.J. Murphy M.L.,
Bulloch R.T., Dalrymple G.L., Beard O.W., Perkins M.D.
Tritiated Digoxin: XIV. Enterohepatic Circulation,
Absorption, and Excretion Studies in Human Volunteers
Circulation 62:867-873, 1970
- 14 Doherty J.E., Flanigan W.J., Dalrymple G.V.
Tritiated Digoxin; XVII. Excretion and Turnover Times in
Normal Donors Before and After Nephrectomy and
in the Paired Recipient of the Kidney After Transplan-
tation
Amer. J. Cardiol. 29:470-474, 1972
- 15 Dosseter J.B.
Creatininemia Versus Uremia;
The Relative Significance of Blood Urea Nitrogen and Serum
Creatinine Concentration in Azotemia.
Ann. Int. Med. 65:1287-1299, 1966
- 16 Falch D.
The Influence of Kidney Function, Body Size and Age on

Plasma Concentration and Urinary Excretion of Digoxin

Acta Med.Scand. 194:251-256, 1973

- 17 Flasch H.
Bioverfügbarkeit von Digoxin
Dtsch.Med.Wschr. 104:1243-1244, 1979
- 18 Gault M.H., Sudgen D., Maloney C. Ahmed M.
Tweeddale M.
Biotransformation and Elimination of Digoxin with Normal and
Minimal Renal Function.
Clin.Pharmacol.Ther. 25:499-513, 1979
- 19 Garner, Ch.
Digoxinclearance bei Mannit-induzierter Diurese und
Antidiurese
Dissertation, München 1985
- 20 Gibson T.P., Quintanilla A.P.,
The Renal Clearance of Digoxin is Dependent upon the Serum
Digoxin Concentration.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 215: 681-684, 1980
- 21 Gibson T.P., Quintanilla A.P.,
Effect of Quinidine on the Renal Handling of Digoxin
J.Lab.Clin.Med. 96: 1062-1070, 1980

- 22 Gibson T.P., Quintanilla A.P.
Effect of Volume Expansion and Furosemide Diuresis on the
Renal Clearance of Digoxin
J.Pharmacol.Exp.Ther. 219: 54-59, 1981
- 23 Goldstein M.H., Lenz P.R., Levitt M.F.
Effect of Urine Flow Rate on Urea Reabsorption in Man;
Urea as a Tubular Marker
J.Appl.Physiol. 26: 594-599, 1969
- 24 Goodman, Gillman
Pharmacological Basis of Therapeutics (ed 6)
Macmillan New York 1980 p.896
- 25 Halkin K., Sheiner L.B., Peck C.C., Melmon K.L.
Determinants of the Renal Clearance of Digoxin
Clin.Pharmacol.Ther. 17:385-394, 1975
- 26 Iisalo E., Ruikka I.
Serum Levels and Renal Excretion of Digoxin in the
Elderly. A Coparison Between Three Different
Preparations
Act. Med.Scand. 196:59-63, 1974
- 27 Jusko W.J., Szeffler S.J., Goldfarb A.L.
Pharmacokinetic Design of Digoxin Dosage Regimens in
Relation to Renal Function

J.Clin.Pharmacol. 14:525-535, 1974

28 Kauker M.L.

Digoxin Transport in the Distal Nephron of Rats During
Saline Diuresis

P.S.E.B.M. 168: 1981

29 Keller F., Blumenthal H.P., Martin U.,

Rietbrook W.

Overall Pharmacokinetics During Prolonged Treatment of
Healthy Volunteers with Digoxin and β -Methyldigoxin

Eur.J.Clin.Pharmacol. 12: 387-392, 1977

30 Kramer P.B., Scheler F.

Eliminationskinetik verschiedener Herzglykoside

Dtsch.med.Wschr. 97:1485-1490, 1972

31 Kuschinsky G., Lüllmann H.

Pharmakologie und Toxikologie

Thieme, Stuttgart, New York 1981

32 Loogen, F.

Therapie der Herzinsuffizienz: Rundtischgespräch.

28. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für
Kreislaufforschung

Fortschr.Kardiol. S.134, 1982

- 33 Lukas D.S., De Martino A.C.
Binding of Digitoxin and Some Related Cardenolides to Human
Plasma Proteins
J.Clin.Invest. 48:1041-1053, 1969
- 34 Mc.Allister R.G., Howell S.M., Gomer M.S.,
Sely J.B.
Effect of Intravenous Furosemide on the Renal Excretion of
Digoxin
J.Clin.Pharmacol ?? :110-117, 1976
- 35 Naafs M.A.B., Hoek, C van der , Schopman W.,
Duin S. van, Koorevaar G., Silberbusch J.
Renal Clearance of Digoxin in Man After Sodium Loading
or Furosemide Treatment
Eur.J.Clin.Pharmacol. 25: 375-379, 1983
- 36 Nill, Maria
Digoxinclearance bei forcierter Wasserdurese und
Antidiurese
Dissertation, Munchen 1985
- 37 Ochs H.R., Greenblatt D.J., Bodem G., Harmatz J.S.
Dose-Independent Pharmacokinetics of Digoxin in Humans
Am.Heart.J. 96:507-511, 1978

- 38 Ohnhaus,E.E., Spring P., Dettli L.,
Protein Binding of Digoxin in Human Serum
Eur.J.Clin.Pharmacol. 5:34-36, 1972
- 39 Ohnhaus E.E., Spring P., Dettli L.
Eliminationskinetik und Dosierung von Digoxin bei Patienten
mit Niereninsuffizienz
Dtsch.Med. Wschr. 99:1797-1803, 1974
- 40 Okada R., Hager W.D, Graves P.E., Mayersohn M.,
Perrier D.G., Marcus F.I.
Relationship Between Plasma Concentration and Dose of
Digoxin in Patients with and without Renal Impairment.
Circulation 58:1196-1203, 1978
- 41 Pall H.,Bonelli J.,Finkenstedt G.,Hitzenberger G.,
Kleinberger A.,Korn A., Kotzaurek R.,Pichler M.,
Raberger G.,Szeless S.
Digitaliskinetik unter forcierter Diurese
Intensivmedizin 13:322-327, 1973
- 42 Pitts R.F.,
Physiologie der Niere und der Körperflüssigkeiten
Schattauer, Stuttgart,New York, 1972

- 43 Rietbrock N.
Wandlungen in der Therapie mit herzwirksamen Glykosiden
Münch.Med.Wschr.124:539, 1982
- 44 Roman R.J., Kauker M.L.
Renal Tubular Transport of ^3H -Digoxin in Saline Diuresis.
Evaluation by Micropuncture.
Circ.Res. 38:185-191, 1976
- 45 Sachs L.,
Statistische Auswertungsmethoden
2.Aufl. Springer Berlin, Heidelberg, New York 1968
- 46 Schettler G.
Innere Medizin
Thieme, Stuttgart, New York 1980 S. 233
- 47 Scholtan W., Schlossmann K., Rosenkranz H.
Bestimmung der Eiweißbindung von Digitalispräparaten mittels
der Ultrazentrifuge
Arzneimittelforschung 16:109-118, 1966
- 48 Schüren, Rietbrock
Digitalisbehandlung in Deutschland
Dtsch.Med.Wschr.50:1936, 1982

- 49 Silbernagel S., Despopoulos A.,
Taschenatlas der Physiologie
Thieme, Stuttgart, New York 1979, S. 114
- 50 Steiness E.
Renal Tubular Secretion of Digoxin
Circulation 50:103-107, 1974
- 51 Steiness E.,
Suppression of Renal Excretion of Digoxin in Hypokalemic
Patients
Clin.Pharmacol.Ther. 23:511-514, 1978
- 52 Steiness E.,Waldorff S., Hansen P.B.
Renal Digoxin Clearance: Dependence on Plasma Digoxin
and Diuresis
Eur. J.Clin Pharmacol. 23:151-154, 1982
- 53 Tilstone W.J., Semple P.F.,Lawson D.H, Boyle J.A.
Effects of Furosemide on Glomerular Filtration Rate and
Clearance of Practolol, Digoxin, Cephalosporidine and
Gentamicin
Clin.Pharmacol.Ther.22:389-394, 1977
- 54 Towbin J., Doherty J.E. Ferrell C.B.
Renal Excretion of Tritiated Digoxin (Localisation)
Circulation 30:170, 1964

- 55 Warren S.E., Blantz R.C.
Mannitol
Arch.Intern.Med. 141:493-497, 1981
- 55 Waldorff S., Andersen J., Heeboll-Nielsen N.,
Nielsen O.G., Moltke E. Sorensen U., Steiness E.
Spironolactone-Induced Changes in Digoxin Kinetics
Clin.Pharmacol.Ther. 24:162-167, 1978

A N H A N G

Einzelmesswerte aller Probanden (Urin)

Sammel- periode	rel. Zeit	Vol. Urin	spez. Gew.	C-Krea Urin	C-HN Urin	C-Dig Urin	C-Na Urin	C-K Urin	pH Urin
	min	ml	g/l	mg%	mg%	nmol/l	mmol/l	mmol/l	

*Proband W.M.

1	300	150	1023	214	1023	270	155	67	6,52
2	540	272	1030	225	1117	300	201	91	5,5
3	280	162	1030	189	860	246	158	126	5,63
4	85	215	1018	47	334	58	178	60	7,8
5	55	400	1012	19	170	20	141	39	8,21
6	60	745	1007	11	95	12	74	17	8,06
7	60	350	1011	20	148	40	138	31	8,02
8	60	230	1014	24	215	23	155	30	7,96
9	60	250	1012	28	218	18	164	28	8,17

*Proband F.N.

1	255	118	1029	296	1152	318	174	75	5,56
2	470	205	1030	313	1162	335	127	45	5,23
3	300	166	1028	206	1154	333	169	99	5,63
4	125	150	1018	102	749	78	159	71	7,8
5	50	162	1017	47	355	42	182	93	8,2
6	60	160	1015	49	358	46	195	82	8,06
7	60	200	1014	39	319	34	178	51	8,02
8	60	190	1015	42	341	37	222	43	7,96
9	60	178	1015	41	337	37	228	45	7,69

Einzelmesswerte aller Probanden (Urin)

Sammel- periode	rel. Zeit	Vol. Urin	spez. Gew.	C-Krea Urin	C-HN Urin	C-Dig Urin	C-Na Urin	C-K Urin	pH Urin
	min	ml	g/l	mg%	mg%	nmol/l	mmol/l	mmol/l	

*Proband W.F.

1	270	140	1027	180	816	225	267	82	4,82
2	553	295	1027	192	1079	267	247	48	4,74
3	257	176	1028	164	997	160	258	123	6,83
4	120	207	1022	73	591	59	238	73	6,98
5	60	267	1019	30	288	19	245	51	7,32
6	60	295	1014	26	252	17	169	40	7,12
7	60	397	1010	19	176	13	107	23	7,10
8	60	384	1009	17	174	9	96	83	6,92
9	60	260	1010	27	206	20	168	23	6,86

*Proband C.G.

1	370	244	1027	160	1459	141	336	36	6,13
2	350	106	1030	345	2121	303	312	27	5,80
3	270	128	1027	284	1554	160	167	51	5,90
4	90	130	1018	96	594	36	137	40	6,31
5	60	188	1013	43	347	29	78	26	7,34
6	60	204	1012	41	357	22	36	13	8,21
7	60	174	1015	45	321	30	83	21	7,91
8	61	190	1012	45	331	26	122	29	7,87
9	59	174	1013	46	340	26	98	19	7,63

Einzelmesswerte aller Probanden (Urin)

Sammel- rel.	Vol.	spez.	C-Krea	C-HN	C-Dig	C-Na	C-K	pH
periode Zeit	Urin	Gew.	Urin	Urin	Urin	Urin	Urin	Urin
min	ml	g/l	mg%	mg%	nmol/l	mmol/l	mmol/l	

*Proband M.S.

1	335	124	1025	293	1724	234	216	69	5,78
2	465	250	1026	252	1974	200	162	69	6,01
3	245	176	1021	172	1400	159	115	90	5,88
4	155	240	1015	74	670	50	132	69	6,58
5	60	542	1006	13	165	10	61	24	7,75
6	60	752	1004	12	135	9	47	23	7,53
7	60	767	1003	10	113	8	47	20	7,48
8	60	570	1004	10	110	9	65	21	7,35
9	60	618	1005	13	126	12	68	13	7,37

*Proband C.S.

1	315	216	1026	261	1468	183	150	45	6,01
2	535	280	1027	297	1558	213	246	67	6,12
3	200	160	1024	235	1292	120	147	73	5,71
4	80	196	1018	75	578	35	218	52	6,35
5	60	265	1014	40	447	22	204	51	8,14
6	60	342	1013	33	330	15	151	43	8,02
7	60	332	1013	35	325	17	145	39	7,86
8	60	710	1004	16	187	6	51	11	7,83
9	60	495	1005	20	153	11	99	17	7,78

Einzelmesswerte aller Probanden (Serum)

Sammel-	Zeit-	C-Krea	C-HN	C-Dig	C-Na	C-K
periode	punkt	Serum	Serum	Serum	Serum	Serum
		mg%	mg%	nmol/l	mg%	mg%

*Proband W.M.

1	18.00	1,1	16,0	1,3	142	4,4
2	8.40	1,0	15,7	1,0	140	4,7
3	13.10	0,9	14,0	0,7	139	5,3
4	19.00	1,0	12,0	0,8	140	4,4

*Proband F.N.

1	18.15	1,1	19,0	1,3	142	4,4
2	7.10	1,0	12,0	1,3	142	4,3
3	13.36	1,0	17,0	0,8	144	4,9
4	18.00	1,2	15,0	0,9	143	4,2

*Proband W.F.

1	18.25	0,9	13,0	1,0	145	3,9
2	9.20	0,9	16,5	0,9	145	4,1
3	13.30	0,9	11,9	0,6	143	3,9
4	18.00	0,9	9,9	0,8	142	3,5

Einzelmesswerte aller Probanden (Serum)

Sammel-	Zeit-	C-Krea	C-HN	C-Dig	C-Na	C-K
periode	punkt	Serum	Serum	Serum	Serum	Serum
		mg%	mg%	nmol/l	mg%	mg%

*Proband C.G.

1	19.30	0,9	17,0	0,6	145	4,1
2	8.45	1,1	15,0	0,8	143	3,9
3	12.50	1,2	16,0	0,6	143	4,9
4	17.30	1,0	14,0	0,5	143	4,1

*Proband M.S.

1	18.25	1,3	20,0	1,5	143	4,4
2	-	-	-	-	-	-
3	13.45	1,1	20,0	1,0	143	4,8
4	18.15	1,0	12,0	1,0	142	4,4

*Proband C.S.

1	18.10	1,1	15,0	0,8	143	4,4
2	9.30	1,2	15,0	0,7	144	4,4
3	12.30	1,1	16,0	0,8	142	5,1
4	17.00	1,2	15,0	0,6	143	4,1

